

DIABETES MELLITUS Y PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

D. LOZANO, L. FERNÁNDEZ DE CASTRO, P. ESBRIT
Y M.V. ÁLVAREZ-ARROYO

LABORATORIO DE METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO.
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (GRUPO CAPIO). MADRID. ESPAÑA.

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta a unos 200 millones de personas en el mundo. Estudios epidemiológicos y experimentales demuestran la existencia de una pérdida de masa ósea asociada a la diabetes de tipo 1. Esta pérdida parece estar mediada por diversos factores endocrinos y/o locales, entre los que se incluyen: la insulina, el factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), péptidos pancreáticos (amilina, leptina y preptina), hormonas intestinales (GLP-1 y GLP-2) y la vitamina D. Sin embargo, en la diabetes tipo 2 no existen datos concluyentes que la relacionen con una disminución de la masa ósea.

Diabetes mellitus is a disease affecting about 200 million people worldwide. Both epidemiological and experimental studies have demonstrated the existence of a diabetes-related bone loss in type 1 diabetic patients. This relationship seems to be mediated by different endocrine and local factors, namely insulin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), pancreatic peptides (amylin, leptin, and preptin), intestinal hormones (GLP-1 y GLP-2), and vitamin D. However, no such relationship has been demonstrated in type 2 diabetes.

PALABRAS CLAVE: diabetes, osteoporosis, péptidos pancreáticos, hormonas intestinales, vitamina D.

KEY WORDS: diabetes, osteoporosis, pancreatic peptide, intestinal peptide, vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus, cuarta causa de muerte en los países desarrollados, constituye una amenaza creciente para la salud mundial. En 2003, la Federación Internacional de Diabetes calculó que 194 millones de personas eran diabéticas en la población mundial. Se calcula que para el año 2025 esta cifra aumentará hasta alcanzar los 333 millones (el 6% de la población mundial vivirá con diabetes).

La diabetes mellitus describe un desorden metabólico multifactorial caracterizado por una hiperglucemia crónica consecuencia de defectos en la secreción y/o en las acciones de la insulina. Puesto que la deficiente acción de la insulina se asocia a alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en los tejidos en los que actúa, los efectos a largo plazo de la diabetes mellitus incluyen disfunciones de varios órganos: retinopatía (32-42% de los pacientes con diabetes tipos 1 y 2, respectivamente); nefropatía (12-14% en diabéticos tipos 1 y 2), que puede conducir al fallo renal; neuropatía (13-24% de los diabéticos tipos 1 y 2); y alteraciones cardiovasculares¹.

La mayoría de los casos de diabetes corresponden al tipo 1, y es consecuencia de la destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos, asociada a mecanismos proinflamatorios que desencadenan un proceso autoinmune. La diabetes tipo 2 se atribuye a defectos en la secreción de insulina y a la resistencia a esta hormona. La insulino-resistencia es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar este tipo de diabetes, ya que se precisan otros factores (ambientales y genéticos) que amplifiquen o modulen su aparición. Así, la obesidad, el envejecimiento y otros factores relacionados con el estilo de vida y la alimentación están íntimamente relacionados con la diabetes tipo 2². Mientras que la prevalencia media en España de este tipo de diabetes está entre el 5 y el 10% (incluyendo las diferencias entre sexos y grupos de edad), por encima de los 70 años la prevalencia alcanza al 25% de la población³. Sustancias como el ácido nicotínico, los glucocorticoides, la hormona tiroidea, los agonistas α y β -adrenérgicos y el interferón- α , pueden inducir diabetes e hiperglucemia a través de la alteración de la secreción de insulina².

DIABETES MELLITUS Y OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una densidad de masa ósea

(DMO) baja y por un deterioro estructural del tejido óseo; factores ambos que provocan un incremento en la fragilidad del hueso y su mayor susceptibilidad a las fracturas, especialmente en la cadera y en la columna vertebral⁴. En la osteoporosis existe una alteración del remodelado óseo debida a dos causas fundamentales, que normalmente aparecen asociadas: a) un aumento de las unidades de remodelado óseo, y b) un predominio de la resorción sobre la formación ósea^{5,6}.

La osteoporosis es una patología multifactorial cuyo origen se asocia a la edad y a la menopausia (osteoporosis primaria), al tratamiento prolongado con ciertos fármacos (por ejemplo, glucocorticoides) o a otros factores de riesgo, entre los que se encuentran algunos síndromes endocrinos. En esta última categoría se encuadraría la diabetes tipo 1, en la que la osteopenia es un hallazgo frecuente (el 50% de los adolescentes diabéticos tienen una menor DMO cortical y trabecular de antebrazo), que puede evolucionar a osteoporosis a largo plazo⁷. La pérdida de masa ósea en estos pacientes se asocia a la edad temprana de diagnóstico de la diabetes, a la duración de la enfermedad, al deficiente control glucémico y a las dosis elevadas de insulina^{8,9}. Numerosos estudios caso-control llevados a cabo en estos pacientes han demostrado un riesgo de fracturas óseas, sobre todo de cadera, significativamente mayor en individuos diabéticos que en no diabéticos¹⁰.

Correspondencia: D. Lozano.
Laboratorio de Metabolismo Mineral y Óseo.
Fundación Jiménez Díaz (Grupo Capiro).
28040 Madrid.
Correo electrónico: Dlozano@fjd.es

En el caso de mujeres postmenopáusicas, esta diferencia se eleva a un riesgo entre 7 y 12 veces mayor en diabéticas^{11,12}.

En pacientes con diabetes tipo 2 se han encontrado densidades óseas tanto por encima como por debajo de la DMO media; por lo que la relación de esta enfermedad con la osteoporosis es menos clara. Estas variaciones se han atribuido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (por ejemplo, asociación de mayor o menor grado de obesidad) y/o a las diferentes metodologías utilizadas^{13,14}. En el único caso en que se ha observado un aumento claro del riesgo de fracturas en la diabetes tipo 2 corresponde a las fracturas del pie. Este hecho se ha relacionado con el pie de Charcot —una neuropatía periférica severa característica de la diabetes asociada a osteopenia focal— y con otras complicaciones de la diabetes independientes de la calidad ósea, como la obesidad^{15,16}. Aunque los factores que definen los grupos de riesgo de osteoporosis en la población general (edad, genética, estado hormonal, hábitos alimenticios, etc.) se aplican a los pacientes diabéticos, en éstos aparecen factores específicos asociados a la pérdida de masa ósea y al riesgo de fracturas tales como: un mal control glucémico; complicaciones de la diabetes (por ejemplo, neuropatía, retinopatía, hipotensión); y otras dolencias asociadas a esta enfermedad (por ejemplo, enfermedad de Grave, celiaquía, amenorrea y pubertad retrasada)⁸.

FACTORES IMPLICADOS EN LA OSTEOPOROSIS ASOCIADA A DIABETES MELLITUS

Como se ha indicado anteriormente, el mal control metabólico en la diabetes tipo 1 puede dar lugar a diversos efectos deletéreos para el esqueleto: a) disminución en la tasa de formación ósea durante la pubertad; b) osteopenia/osteoporosis y aumento del riesgo de fracturas en la etapa adulta; y c) disminución de la calidad del hueso regenerado tras la fractura. Además, se pueden dar malformaciones esqueléticas durante la gestación en caso de diabetes materna, debido a defectos en la formación ósea (por ejemplo, hipo-

plasia focal femoral, aplasia radial)¹⁷. En cualquier caso, la osteopenia en los pacientes con diabetes tipo 1 se recupera a medio plazo con insulino terapia y un adecuado control glucémico.

Aunque la relación entre la diabetes tipo 1 y la osteoporosis se conoce bien desde el punto de vista epidemiológico, no son tan bien conocidos los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. En este sentido, una variedad de factores endocrinos y/o locales parecen ejercer acciones sobre el metabolismo óseo en el estado diabético.

LA INSULINA

A nivel celular, se han detectado receptores para insulina en los osteoblastos¹⁸. Diversos estudios animales demuestran que la insulina estimula el metabolismo óseo independientemente de otros factores de crecimiento, hormonas o citoquinas¹⁹.

El tratamiento con insulina en animales diabéticos normaliza la DMO y los marcadores de remodelado óseo²⁰. Asimismo, el déficit de insulina parece desempeñar un papel importante en la osteopenia asociada a la diabetes en humanos. Un estudio llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 1 ha demostrado una normalización de la DMO, asociada a una disminución de marcadores de remodelado óseo, tras 7 años de administración de insulina²¹. En otro estudio llevado a cabo en sujetos de edad avanzada y diabetes tipo 2, se encontró una correlación entre las concentraciones elevadas de glucosa y de insulina en plasma con una elevada DMO, asociada a una disminución en el porcentaje de fracturas²².

Por otra parte, el tratamiento con insulina se ha asociado al incremento del riesgo de fractura de cadera en sujetos diabéticos. De hecho, la duración del tratamiento con insulina podría ser un buen predictor de este riesgo de fracturas, especialmente en mujeres con diabetes tipo 2. Esto podría estar relacionado con el hecho de que la administración periódica de insulina conlleva un mayor riesgo de episodios de hipoglucemia y de caídas asociadas²³.

EL FACTOR SIMILAR A LA INSULINA TIPO 1

El factor similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) a través de su receptor regula tanto el crecimiento como la diferenciación en células de estirpe osteoblástica. Así, este factor estimula la proliferación y la diferenciación de los precursores osteoblásticos, y potencia la síntesis de colágeno tipo 1, disminuye su degradación y aumenta la mineralización en los osteoblastos maduros. El IGF-1 queda atrapado en la matriz ósea, siendo liberado en la fase de resorción, de modo similar a otros factores locales moduladores del remodelado óseo²⁴.

Este péptido se ha relacionado con la patogénesis de la pérdida de masa ósea asociada a la diabetes. Así, las ratas diabéticas poseen bajos niveles circulantes de este factor²⁵; de modo similar a los observados en pacientes con diabetes tipo 1 y osteoporosis del cuello femoral²⁶. Además, estos pacientes presentan niveles séricos disminuidos de la proteína ligadora del IGF-1 tipo 3 (IGFBP-3) y aumentados los de IGFBP-1. Sin embargo, en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2, que presentan una DMO disminuida (aunque mayor que en los de tipo 1), se han encontrado niveles séricos normales de IGF-1 y disminuidos los de IGFBP-3, pero ligeramente aumentados los de IGFBP-1. Los niveles de IGFBP-5 parecen ser similares en ambos tipos de diabéticos, aunque muy por debajo de los de los controles no diabéticos²⁴. Por otro lado, el tratamiento con IGF-1 recupera el crecimiento óseo normal en ratas diabéticas²⁷. No obstante, la administración de este factor en dos estudios independientes, durante 28 días y 6 meses, respectivamente, a mujeres postmenopáusicas no tuvo como resultado un aumento de la DMO, aunque sí de algunos marcadores de formación ósea²⁸.

LA AMILINA

La amilina es un péptido de 37 aminoácidos cosecretado con la insulina por las células β pancreáticas. Este péptido regula la ingesta y absorción de nutrientes por distintos mecanismos: inhibiendo el apetito, ralentizando el vaciado gástrico, regulan-

do la secreción enzimática y de ácido en el estómago, e inhibiendo la secreción de glucagón estimulada por nutrientes²⁹. Este factor estimula la proliferación de osteoblastos *in vitro* y actúa, probablemente a través del receptor de la calcitonina, reduciendo el desarrollo y la actividad de los osteoclastos, así como la resorción ósea³⁰. La amilina produce efectos positivos sobre la masa ósea en roedores. Así, la administración sistémica diaria de este péptido durante 4 semanas se asocia a un incremento del 70% del volumen óseo trabecular de la tibia de ratones adultos. El péptido relacionado con la amilina, la adrenomedulina, secretada por los islotes pancreáticos, es anabólico para los osteoblastos. Los efectos proliferativos de ambos péptidos parecen dependientes del receptor del IGF-I³¹.

La amilina se ha detectado en el suero de pacientes con diabetes tipo 2 (pero no en los de tipo 1). En ratas diabéticas tratadas con amilina, insulina o ambas, la DMO recupera valores normales tras 40 días de tratamiento. Este efecto se asocia a la normalización de la osteocalcina circulante y de la excreción urinaria de deoxipiridolina (aunque este último efecto se observó sólo con la combinación de ambos péptidos)³².

LA LEPTINA

La leptina es una hormona polipeptídica de 116 aminoácidos producida principalmente por las células del tejido adiposo blanco. Además de su papel anorexígeno y regulador del balance energético, sus receptores están distribuidos por células y tejidos del organismo, donde modula diferentes ejes endocrinos: actúa sobre el desarrollo sexual y la reproducción; sobre la función gastrointestinal; modula la hematopoyesis; y estimula la angiogénesis. La leptina lleva a cabo sus acciones sobre el hueso a través de dos mecanismos: a) directo, estimulando la formación y el crecimiento óseo e inhibiendo la resorción ósea y b) indirecto, inhibiendo a través del hipotálamo la formación ósea y probablemente también la resorción ósea³³. La leptina inhibe la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear-kB (RANKL) e induce la de osteoprotegeri-

na (OPG), receptor señuelo del RANKL, impidiendo así su unión al RANK en los osteoclastos y sus precursores estromales^{34,35}. Además, la leptina posee receptores en condrocitos, en los que induce su proliferación y diferenciación; un efecto que podría ser directo o a través del IGF-1. Sin embargo, la leptina es capaz de estimular el crecimiento óseo, independientemente de este factor³³.

En mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales, los niveles séricos de leptina se encuentran disminuidos. Así, se ha propuesto que la leptina protege al hueso de la fractura aumentando la resistencia ósea y su grosor cortical³⁶. Esta proteína podría estar implicada en la mayor osteogénesis observada en individuos obesos o en pacientes con diabetes tipo 2.

LA PREPTINA

La preptina es una hormona peptídica de 34 aminoácidos, correspondiente a la secuencia 69-102 del pro-IGF-2, que incrementa la secreción de insulina mediada por glucosa. Recientemente, esta hormona ha sido aislada de vesículas secretoras de insulina y amilina en las células β de los islotes pancreáticos³⁷. La preptina ejerce acciones anabólicas en los osteoblastos *in vitro* pero no afecta a la actividad osteoclástica. *In vivo*, la administración local de esta hormona incrementa la formación de hueso en ratones macho adultos³⁸.

LAS HORMONAS INTESTINALES

Se conoce la existencia de un ritmo circadiano (independiente del sexo o la edad de los sujetos) que afecta a los marcadores del remodelado óseo, con niveles diurnos bajos y nocturnos elevados³⁹. Estas variaciones se atribuyen al estado nutricional. Así, el ayuno prolongado inhibe predominantemente la resorción ósea, que a su vez aumenta significativamente en el período nocturno⁴⁰. En individuos obesos, la frecuencia en la ingestión de alimentos puede tener como resultado una prolongada supresión del remodelado óseo y un aumento de la DMO; de hecho, la misma dieta, pero fraccionada, produce un aumento neto de la masa ósea⁴¹.

En los últimos años, se ha comenzado a explorar el papel de las incretinas intestinales, particularmente el péptido similar al glucagón GLP-1 y el GLP-2 derivados del proglucagón, en la respuesta aguda postprandial de la resorción ósea. Se ha sugerido la existencia de un eje entero-óseo por el que la acción de estas hormonas canalizaría nutrientes hacia el tejido óseo⁴². El GLP-1 posee una potente actividad insulínica y propiedades antidiabéticas independientes de los niveles de insulina circulante. Además, tiene acciones directas sobre el metabolismo de la glucosa en tejidos extrapancreáticos (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo) participantes en la homeostasis de la glucosa. Un estudio reciente realizado en sujetos sanos ha demostrado una reducción significativa del telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1, un marcador de resorción ósea, tras la administración subcutánea de GLP-1 en el transcurso de una sobrecarga intravenosa de glucosa⁴³.

El GLP-2, un péptido modulador del crecimiento epitelial y del transporte de glucosa en el intestino, parece ejercer efectos directos sobre el remodelado óseo. Así, se han publicado aumentos moderados de DMO tanto en la cadera como en las vértebras de pacientes con síndrome de «intestino corto» (*short-bowel*)⁴⁴. Es posible que este efecto anabólico óseo esté relacionado con mecanismos neuroendocrinos aún sin identificar, ya que se han detectado receptores para GLP-2 en el sistema nervioso central y en los ganglios mientéricos. De cualquier modo, dosis farmacológicas de GLP-2 parecen disminuir la resorción ósea sin cambios en la formación, inclinando así el balance del remodelado óseo hacia esta última⁴⁵. Esta observación plantea nuevos retos terapéuticos en las patologías asociadas a un aumento del remodelado óseo.

FACTORES VASCULARES

Una de las complicaciones más conocidas de la diabetes es la microangiopatía. Teniendo en cuenta la relación entre vascularización y formación ósea, la alteración de la primera podría estar relacionada con una pérdida de masa ósea asociada al estado diabético. De hecho, en un estudio pro-

pectivo llevado a cabo en pacientes no diabéticos con osteoporosis, se asociaron los bajos niveles de riego sanguíneo en las extremidades inferiores con la disminución de la DMO⁴⁶. Sin embargo, los resultados en este sentido en la diabetes son contradictorios. En un estudio realizado con ratas Cohen diabéticas no obesas, se ha demostrado que el desarrollo de osteoporosis precede al de la microangiopatía; por lo que ésta podría ser más un efecto que una causa de la osteoporosis⁴⁷.

LA VITAMINA D

En ratas BB (Bio-Breeding) diabéticas, existe una disminución en la absorción duodenal de calcio⁴⁸. En este sentido, se han observado anomalías en el metabolismo de la vitamina D en animales diabéticos, con una supresión del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la consecuente alteración en el remodelado óseo. Además, se han hallado niveles disminuidos de vitamina D en niños y adolescentes diabéticos con mal control glucémico. Así mismo, la hiperglucemia parece impedir la respuesta de las células óseas (osteoblastos y osteoclastos) al $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en pacientes con diabetes tipo 2⁴⁹. Por otro lado, la glucosuria produce por diuresis osmótica un exceso de excreción urinaria de calcio⁷. Estos efectos conducen a una situación de balance negativo de calcio, lo que podría contribuir a un aumento de la resorción ósea en la diabetes.

Se han detectado receptores para el $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en las células β del páncreas, y la deficiencia en esta vitamina parece asociarse a una disminución de la secreción de insulina⁵⁰. Ratones diabéticos no obesos por autoinmunidad (NOD) tratados con vitamina D tienen una menor insulinitis, lo que podría representar una menor respuesta autoinmune¹⁹. En este sentido, un estudio europeo ha demostrado que la administración de vitamina D en la etapa juvenil disminuye la incidencia de diabetes tipo 1⁵¹.

CONCLUSIONES

Actualmente, parece demostrado que la diabetes mellitus tipo 1, que implica la destrucción de las células β pancreáticas,

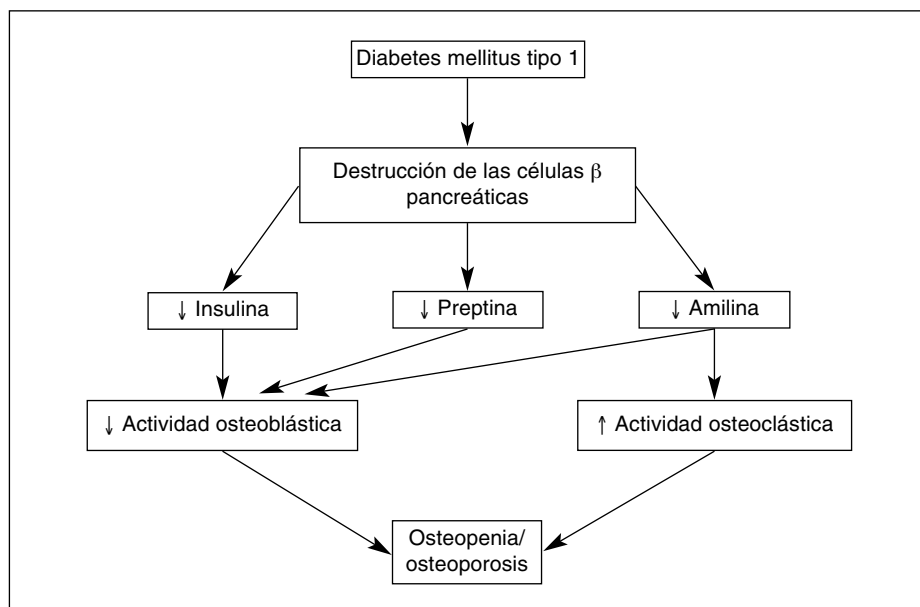


Fig. 1. Mediadores moleculares pancreáticos posiblemente implicados en la pérdida de masa ósea asociada a diabetes mellitus tipo 1.

conlleva una pérdida significativa de masa ósea, que puede conducir a osteoporosis a largo plazo. Este efecto parece remitir con el control de la glucemia mediante una dieta adecuada y la administración de insulina. Existen una serie de factores polipeptídicos pancreáticos asociados a la alteración del metabolismo óseo en la diabetes tipo 1. Estos factores, la insulina, la amilina y la preptina, poseen receptores específicos en las células óseas y aumentan la actividad osteoblástica. La administración de insulina normaliza los valores de DMO en los diabéticos tipo 1. La figura 1 resume la posible interacción de la insulina y de otros péptidos relacionados citados con la pérdida de masa ósea en esta situación.

En la diabetes tipo 2, por el contrario, no existen datos concluyentes que la relacionen con una disminución en la DMO. La amilina, que inhibe la resorción ósea, se ha detectado en el suero de pacientes con diabetes tipo 2, pero no en los de tipo 1, por lo que este factor podría ser un elemento de diferenciación entre ambos tipos de diabetes y su relación con la osteoporosis. Existen otros factores locales o sistémicos que podrían contribuir a la pérdida de masa ósea en la diabetes, aunque en la actualidad no se ha establecido una relación de causa-efecto. Entre estos factores se encuentran el IGF-1 y sus proteínas ligandadas, cuyo verdadero papel en este sentido está aún por caracterizar. La leptina, sin-

tetizada por el tejido adiposo, podría estar implicada en la aparente protección frente a la osteoporosis de pacientes con diabetes tipo 2. De las incretinas intestinales, el GLP-2 podría ser conservador de la masa ósea y utilizarse en el futuro para el tratamiento de la diabetes por sus propiedades insulínótropas. Otros factores no proteicos asociados a la diabetes que podrían afectar a la pérdida de masa ósea serían el aumento de la excreción de calcio y el déficit de vitamina D observado en niños y adolescentes diabéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goday A. Epidemiología de la diabetes mellitus y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:657-70.
2. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2. 1999;17-24.
3. Goday A, Carrera Santiliestra MJ, Puig de Dou J, Flores le Roux J, Chillaron JJ, Cano Pérez JF. Magnitud del problema: epidemiología del síndrome metabólico y de la diabetes tipo 2 en España. *Av Diabetol.* 2005;21:63-70.
4. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Geneva: World Health Org. Tech Rep Ser. 1994;843.
5. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L, Hopper JL, et al. Bone tur-

- nover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3366-71.
6. Riancho Moral JA, González Macías J. Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral. Madrid: Jarpyo; 2004. p. 285-9.
 7. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1976;294:241-5.
 8. Brown SA, Sharpless JL. Osteoporosis: An under-appreciated complication of diabetes. *Clin Diabetes.* 2004;22:10-20.
 9. Schwartz AV, Hillier TA, Sellmeyer DE, Resnick HE, Gregg E, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have a higher risk of falls: a prospective study. *Diabetes Care.* 2002;25:1749-54.
 10. Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol.* 1993;137:1203-11.
 11. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trøndelag Health Survey. *Diabetologia.* 1999;42:920-5.
 12. Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2001;24:1192-7.
 13. Van Daele PI, Stolk RP, Burguer H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The Rotterdam study. *Ann Intern Med.* 1995;122:409-14.
 14. Hirano Y, Kishimoto H, Hagino H, Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence. *J Bone Miner Metab.* 1999;17:119-24.
 15. Heath HD, Melton LJD, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med.* 1980;303:567-70.
 16. Seeley DJ, Kelsey J, Jergas M, Nevitt NC. Predictors of ankle and foot fractures in older women: the study of Osteoporotic Fracture Research Group. *J Bone Mineral Res.* 1996;11:1347-55.
 17. Bianchi DW, et al. Fetology: diagnosis and management of the fetal patient. Boston: Ed. McGraw-Hill; 2000. p. 623-8.
 18. Pun HK, Lau P, Ho PW. The characterization, regulation and function of insulin receptors on osteoblast-like clonal osteosarcoma cell line. *J Bone Miner Res.* 1989;4:853-62.
 19. Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2004;5:261-8.
 20. Glajghen N, Epstein S, Ismail F, Thomas S, Fallon M, Chakrabarti S. Bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus: Osteocalcin as a measure of bone remodeling. *Endocrinology.* 1988;123:290-5.
 21. Campos-Pastor MM, López-Ibarra PJ, Escobar-Jiménez F, Serrano-Pardo MD, García-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2000;11:455-9.
 22. Stolk RP, Van Daele PL, Pols HA, Burguer H, Hofman A, Birkenhager JC, et al. Hyperinsulinemia and bone mineral density in an elderly population: the Rotterdam Study. *Bone.* 1996;18:545-9.
 23. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006;17:495-500.
 24. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Böhm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol.* 1998;159:297-306.
 25. Kim E, Sohn S, Lee M, Jung J, Kineman RD, Park S. Differential responses of the growth hormone axis in two rat models of streptozotocin-induced insulinopenic diabetes. *J Endocrinol.* 2006;188:263-70.
 26. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, Lutterman JA, Smals AG. Osteopenia insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:295-303.
 27. Seiwiller E, Guller HP, Merryweather J, Scandella C, Maerki W, Zapf J, et al. Growth restoration of insulin deficient diabetic rats by recombinant human insulin-like growth factor I. *Nature.* 1986;323:169-71.
 28. Rosen JC, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:957-64.
 29. Young AA. AMY's physiology and its role in diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabet.* 1997;4:282-90.
 30. Reid IR, Cornish J, Baldock PA. Nutrition-related peptides and bone homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2006;21:495-500.
 31. Cornish J, Grey A, Callon KE, Naot D, Hill BL, Lin CQX, et al. Shared pathways of osteoblast mitogenesis induced by amylin, adrenomedullin, and IGF-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;318:240-6.
 32. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Coxam V, Young A, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res.* 2001;16:958-65.
 33. Quesada JM. Leptina y hueso: mecanismos moleculares de la interacción leptina-osteoblasto. *REEMO.* 2006;15:24-9.
 34. Burguera B, Hofbauer L, Thomas T, Gori F, Lassam J, Laasko K, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology.* 2001;142:3546-53.
 35. Holloway Wr, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002;17:200-9.
 36. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3239-45.
 37. Buchanan CM, Phillips ARJ, Cooper GJS. Prepro-peptide derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion. *Biochem J.* 2001;360:431-9.
 38. Cornish J, Callon K, Bava U, Grey A, Xu X, Buchanan CM, et al. The novel hormone, prepro-peptide, is another bone-active product of pancreatic beta cell. *J Bone Miner Res.* 2002;17:S428.
 39. Pietschmann P, Resch H, Woloszczuk W, Willvonseder R. A circadian rhythm of crosslaps in human serum. *Clin Chem.* 1999;45:1858-60.
 40. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1622-7.
 41. Li F, Muhlbauer RC. Food fractionation is a powerful tool to increase bone mass in growing rats and to decrease bone loss in aged rats: modulation of the effect by dietary phosphate. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1457-65.
 42. Bolag RJ, Zhong Q, Ding KH, Phillips P, Zhong L, Qin F, et al. Glucose-dependent insulinotropic peptide is an integrative hormone with osteotropic effects. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;177:35-41.
 43. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2003;18:2180-9.
 44. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, et al. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:392-8.
 45. Henriksen DB. The gut feeling of bone remodeling. *BoneKey-Osteovision.* 2005;2:16-23.
 46. Vogt MT, Cualey JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone and mineral density and blood flow to the lower extremities: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1997;12:283-9.
 47. Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: Correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest.* 2002;82:1399-405.
 48. Nyomba BI, Verhaeghe J, Thomasset M, Lissens W, Bouillon R. Bone mineral homeostasis in spontaneously diabetics rats BB. I. Abnormal vitamin D metabolism and impaired active intestinal calcium absorption. *Endocrinology.* 1983;124:1452-4.
 49. Inaba M, Nishizawa Y, Mita K, Kumeda Y, Emoto M, Kawagishi T, et al. Poor glycemic control impairs the response of biochemical parameters of bone formation and resorption to exogenous 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with diabetes type 2. *Osteoporos Int.* 1999;9:525-31.
 50. Chertow BS, Sivitz Wi, Baranetsky NG, Clark SA, Waite A, Deluca Hf. Cellular mechanism of insulin release: the effects of vitamin D deficiency and repletion on rat insulin secretion. *Endocrinology.* 1983;113:1511-58.
 51. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999;42:51-4.